

Dott. Prof. Alceste Arcangeli

SULLA ORIGINE DELLA CHERATOJALINA

Or sono molti anni ⁽¹⁾, io pubblicai un breve lavoro sopra l'epitelio di rivestimento dell'esofago di *Cavia cobaya*, nel quale io credo di avere dimostrato che la *cheratojalina* (dello *Stratum granulosum*) proviene dal nucleo nel processo di scomposizione cui va incontro già prima che la cellula epiteliale passi a formare parte di quello strato più superficiale che da Papin ⁽²⁾ fu interpretato come *corneo*. Siccome in questo strato io non riscontrai la natura di quel tessuto che propriamente si deve chiamare corneo e mi permisi di chiamarlo *semicorneo*, come quello nel quale il processo di cheratinizzazione non procede oltre, rilevando la affinità tintoriale che esso strato dimostra con lo *Stratum intermedium* da Ranvier ⁽³⁾ ritrovato per prima nella epidermide della pianta dei piedi di *Cavia*, Papin credette opportuno ritornare sulla questione, associandosi il Sig. Kollmann ⁽⁴⁾, in un lavoro, nel quale con una certa abilità si è cercato di togliere ogni merito alle mie modeste ricerche, tacendo sopra ciò che ha fatto comodo tacere e cercando di fare apparire come gravi errori alcuni miei

(1) ARCANGELI A. — Einige histologische Beobachtungen über das Deckepithel des Oesophagus beim Meerschweinchen (Mit besonderer Berücksichtigung des Keratohyalins), in: *Monatsh. f. prak. Derm.*, 47 Bd., p. 297-316, 1908.

(2) PAPIIN L. — Sur le revêtement corné de l'épithélium pharyngo-oesophagien chez le Cobaye, in: *C. R. Soc. Biol. Paris*, Tome 61, p. 157-159, 1906.

(3) RANVIER L. — Histologie de la peau. III. IV. in: *Arch. Anat. Micr. Paris*, Tome 3, p. 3-10. T. 1. 1899.

(4) KOLLMANN M. ET PAPIIN, L. Étude sur la kératinisation. L'épithélium corné de l'oesophage de quelques Mammifères, in: *Arch. Anat. Micr. Paris*, Tome, 16, p. 193-260. Pl. XI-XII, 1914.

reperiti, che come tali non possono essere giudicati da un osservatore spassionato. Mi rallegro con i due Autori francesi per il fatto che hanno sentito il bisogno di mettersi in due per controbattermi. In verità uno solo era più che sufficiente alla bisogna.

Avrei dovuto rispondere prima, ma le condizioni imposte da questo lungo periodo bellico me lo hanno impedito.

I suddetti Autori dunque sostengono che i granuli di cheratojalina non sono altro che nucleoli i quali a livello dello *Stratum granulosum* emigrano dal nucleo nel citoplasma. Il mio errore sarebbe stato quello di avere considerato questi granuli come formati di cromatina e di averli chiamati quindi cariosomi. Vediamo ora quanto sia grave questo errore.

Riguardo al reticolo di cromatina del nucleo allo stato quiescente Kollmann e Papin dicono: « *Les noeuds de ce réseau portent habituellement un karyosome plus ou moins gros. Mais un certain nombre de ces karyosomes, bien plus volumineux que les autres, renferment une grosse masse sphérique qui n'est autre qu'un nucléole. Pacaut avait déjà observé le même fait, et ce sont ces complexes de nucléoles et de chromatine que Arcangeli décrit comme véritables karyosomes, en spécifiant nettement qu'ils sont formés de chromatine. Dans le noyau jeune, les nucléoles sont complètement contenus dans le karyosome, et il est probable qu'ils prennent naissance à ses dépens, qu'ils résultent d'une transformation de la chromatine. Mais, plus tard, ils s'accroissent, débordent le karyosome. Il est rare cependant qu'une petite masse de chromatine ne reste pas accolée au nucléole, de telle sorte que ce dernier reste toujours appendu au réseau nucléaire.* » E più avanti « *La nature nucléolaire de ces formations ne peut faire la moindre doute. Elles sont en effet amphi-basophiles; elles se colorent donc par les teintures acides et basiques; mais elles montrent, une prédominance pour ces dernières; par contre, elles sont toujours moins basophiles que la chromatine: dans un mélange renfermant du vert de méthyle, elles n'absorbent jamais cette couleur* ».

Più oltre riguardo a ciò che si verificherebbe nello *Stratum granulosum*:

Le noyau est le siège des modifications les plus remarquables; le réseau semble se rompre en partie; tout au moins, ses mailles deviennent plus larges; les nucléoles viennent successive-

ment s'accoler à la membrane. Alors se produit un exode des nucléoles qui traversent la membrane et tombent dans le cytoplasma. Nous avons donc vu ce même phénomène déjà décrit par Arcangeli, mais nous l'attribuons aux nucléoles que cette auteur a pris pour des karyosomes. La réalité de cette émission de parties figurées par le noyau ne peut faire aucun doute. On observe des nucléoles accolés à la face interne de la membrane (Pl. XII, fig. 2 et 3); on observe aussi d'autres corps absolument identiques accolés à la surface externe de la membrane ». E più oltre, per spiegare come il nucleolo traversa la membrana nucleare senza forarla: « La membrane nucléaire n'est que la surface de séparation de deux liquides non miscibles. Quand nous disons que la membrane du noyau du corps de Malpighi est imprégnée de chromatine, il faut simplement entendre qu'une partie de la chromatine du noyau s'est portée à la périphérie. Le nucléole semble dissoudre la chromatine sur son passage, et, après son passage dans le cytoplasma, la surface de séparation du noyau et du corps cellulaire reprend sa forme primitive grâce à la tension superficielle ».

Innanzitutto faccio rimarcare che a proposito del nucleo delle cellule dello *Stratum filamentosum* io dissi:

« Im Innern befindet sich ein reich entwickeltes Netz, in welchem man Chromatinkörner von verschiedener Grösse konstatiert. An den Knotenpunkten finden sich die grössten Chromatinmengen mit einer zentralen helleren, rundlichen Partie; diese zentrale Partie ist von einer dunkleren umgeben, welche unregelmässige, bis zu den kleinsten Körnchen des Netzes sich fortsetzende Ausstrahlungen enthält. Diese Erscheinung lässt sich teilweise bis in die kleinsten Chromatinherde verfolgen. Gewöhnlich lassen sich verschiedenen grosse Kernkörperchen erkennen, die durch die saure Farbstoffe gut differenziert sind; sie sind jedoch nicht so deutlich sichtbar wie in der Körnerschicht. Sie sind auch kleiner als die grossen Chromatinmassen ». Ed in altro punto: « Die Keratohyalinkörner entstehen stufenweise im Cytoplasma des *Stratum granulosum* und zeigen verschiedene Dimensionen. Die grösseren lassen eine hellere, meist rundliche, zuweilen aber auch längliche, stäbchenförmige zentrale und eine periphere Partie unterscheiden, welche letztere viel dunkler und meist ganz unregelmässig ausgefranst ist. Das Aussehen dieser Körner entspricht ganz jenen anderen Körnern oder Kariosomen, die im Kerne auftreten und

die ich bereits beschrieben ». Dipoi io descrissi quelle apparenze che ci stanno a rappresentare la fuoriuscita dei cariosomi dal nucleo.

Dalle mie espressioni surriportate risulta dunque che io ho errato nel non riconoscere come nucleolo la parte centrale più chiara visibile in molti dei detti cariosomi. Al tempo nel quale pubblicai il lavoro debbo dire che, pur avendo osservata la acidofilia di tale parte centrale, non seppi decidermi ad interpretarla come nucleolo. Ciò anche dipese dal fatto che nucleoli ben distinti e senza connessione con cromatina mi apparivano nelle maglie del reticolo cromatico ed il loro aspetto corrispondeva al concetto che i più hanno del nucleolo come di un corpuscolo indipendente. D'altra parte la suddetta acidofilia mi suggerì l'idea che potesse insorgere la questione circa la lantanina od ossicromatina, di cui si volesse ammettere costituita tale parte centrale; preferii perciò non dichiararmi in proposito. In tutto ciò dunque il mio errore. Ed ammettiamo che la suddetta parte sia un nucleolo. Ciò non vuol dire che gli Autori francesi abbiano colpito nel vero correggendomi. Tutt'altro.

Parlando della natura dei nucleoli, e con ciò evidentemente si riferiscono a quelli dello *Stratum granulosum* (come lo dimostra le figure relative dateci dagli Autori), i due suddetti Autori li considerano come privi di cromatina ed anzi dicono che il nucleolo *sembra che disciolga la cromatina nel suo passaggio*. Ora ciò non corrisponde assolutamente a quello che si vede.

Anche nello *Stratum granulosum* i nucleoli (non tutti) o sono circondati da un involucro di cromatina oppure si presentano attaccati ad una zolla di cromatina (che viene quindi ad essere eccentrica). E ciò risulta anche dalle figure (Tav. XVI, 1. 2. 3) date dagli stessi. Quando Essi dissero che tali nucleoli sono anfobasofili e che si colorano perciò con i colori acidi e basici (ma con una predominanza per questi ultimi!), non si accorsero che con ciò venivano ad ammettere che in tali corpuscoli si trovano due sostanze, una acidofila ed una basofila, che possono benissimo essere riguardate l'una come pirenina, l'altra come cromatina. Ed io aggiungerò che ciò, alla stregua di quanto ci è permesso vedere, deve essere ammesso dal momento che le due sostanze rispetto ai reattivi ci presentano i caratteri di

pirenina e di cromatina rispettivamente. Molto spesso questi cosiddetti nucleoli nelle doppie colorazioni ci si mostrano con una colorazione intermedia a quella dei due colori (acido e basico) adoperati; ma una osservazione accurata dimostra che si tratta di un corpuscolo costituito da un nucleolo con cromatina eccentrica, il quale si presenta con la parte cromatinica rivolta all'osservatore e con quella nucleolare sottoposta, o viceversa. Dunque i corpi da me chiamati (malamente, lo ammetto) cariosomi non sono però semplicemente nucleoli, ma una associazione (per quello che apparisce, fisica) di pirenina e cromatina. A confortare questo asserto io ricorderò che la osservazione a luce polarizzata e a nicols incrociati mostra lo *Stratum granulosum* monorifrangente, come quello che apparisce come una zona oscura. E già feci notare che la birifrazione degli altri strati inferiori interessa solo il citoplasma, poichè i nuclei appariscono (a nicols incrociati) come punti leggermente scuri, ciò che dimostra in essi una monorifrangenza che è alquanto attenuata dalla birifrangenza del citoplasma relativamente più abbondante, specialmente nello *Stratum filamentosum*. La monorifrangenza molto probabilmente è dovuta alla cromatina, non credo alla pirenina (e ciò risulterà da quanto dirò a proposito di una azione operata sui preparati da un reattivo). Se dunque lo *Stratum granulosum* presenta monorifrangenza, vuol dire che la cromatina si è resa più evidente ed abbondante, sia dentro al nucleo, sia dentro al citoplasma, quale sostanza che fa parte dei granuli usciti dal nucleo stesso. Se la cromatina fosse diminuita, con corrispondente accrescimento di pirenina, lo *Stratum granulosum* dovrebbe risultare birifrangente. Così detta la logica. Ma questa considerazione non si è affacciata alla mente degli Autori francesi, i quali, si noti, non hanno potuto negare la monorifrangenza dello *Stratum granulosum*. E non basta. Ricorderò che Ranvier (lav. cit.) adopererò il cloruro di sodio, in soluzione acquosa al 10 per cento, per ottenere dei preparati di pelle che, dopo colorazione con picrocarminato di ammoniaca, presentavano una colorazione rossa uniforme a livello dello *Stratum granulosum*, dal che Egli dedusse che l'eleidina granulosa (o cheratojalina) era diventata eleidina diffusa. Io però osservai (lav. cit.) che la soluzione di cloruro di sodio non rende diffusa la cheratojalina dello *Stratum granulosum*, ma che dopo

tale trattamento essa si presenta in minor quantità di granuli senza sparire completamente. Ed ora aggiungo. La soluzione di cloruro sodico al 20 per cento distrugge tutto ciò che rappresenta la sostanza basofila dei granuli sia intracitoplasmatici sia intranucleari, persistono invece le particelle acidofile che colorate compariscono in forma di granuli molto più piccoli di quelli che caratterizzano lo *Stratum granulosum* dei preparati non trattati con il cloruro di sodio, e tanto più piccoli e meno abbondanti che il loro insieme non conferisce al suddetto strato il carattere di granuloso. Se i granuli di cheratojalina rappresentassero dei nucleoli emigrati non si dovrebbero in grande parte sciogliere nella suddetta soluzione, la quale come è noto non discioglie la pirenina, mentre discioglie la cromatina. Si aggiunga che preparati sia di pelle sia di mucosa esofagea di cavia, dopo trattamento con cloruro sodico, non mostrano più monorifrangenza a livello dello *Stratum granulosum* e poichè in essi è scomparsa la cromatina, o, diciamo meglio, la sostanza basofila, mentre è persistita la pirenina, logicamente se ne deduce che la monorifrangenza dello strato suddetto è dovuta alla prima.

Riguardo ai nucleoli nei nuclei delle cellule degli strati inferiori allo *Stratum granulosum* io dissi: « *Gewöhnlich lassen sich verschieden grosse Kernkörperchen erkennen, die durch die sauren Farbstoffe gut differenziert sind; sie sind jedoch nicht so deutlich sichtbar wie in der Körnerschicht. Sie sind auch kleiner als die grossen Chromatinnassen.* » Ed in altro punto: *Was nun die Kernkörperchen anbelangt, so erscheinen dieselben viel deutlicher und zahlreicher in Stratum granulosum; ob infolge von Vervielfältigung oder deshalb, weil sie infolge der Ausbreitung der chromatischen Kernsubstanz deutlicher erscheinen, weiss ich nicht. Ich habe die Bemerkung gemacht, dass sie in derselben Weise aus dem Kerne austreten können, wie ich dies für die Kariosomen beschrieben habe. Sie sind aber niemals von anliegenden Chromatin begleitet. Andererseits verbleibt ein Teil dieser Körnchen in den Kernen zurück, die sich ihres Chromatins entledigt haben, in das Stratum semicorneum übertreten und zu kleinen acidophilen Klümpchen werden, deren Färbung weniger intensiv ist als diejenige der Kernkörperchen ».*

Ora di queste mie espressioni Kollmann e Papin non hanno fatto menzione, come quelle che dimostravano come au-

che io avessi notato nello *Stratum granulosum* un aumento nei nucleoli ed il loro esodo nel citoplasma: con la differenza che questi sono veri nucleoli, quindi prettamente acidofili, quindi non anfobasofili, e non sono quelli che da soli possono originare il carattere della granulosità dello strato. Che una certa relazione fra l'aumento dei nucleoli e la formazione dei granuli di cheratojalina esista, a me ora sembra possibile e, stando a quello che si vede, sembrerebbe che a livello dello *Stratum granulosum* si avesse una specie di condensazione delle materie proteiche del nucleo, delle quali quelle costituenti i nucleoli fossero in grande parte come centro di attrazione di quelle costituenti la sostanza basofila o cromatina. Certo è che le due sostanze nello strato suddetto compariscono in quantità maggiore. Questa condensazione rappresenterebbe il fenomeno che a noi ci si presenta come quello che prelude alla scomposizione ed allo svuotamento (non totale) del nucleo, corrispondentemente alle altre modificazioni che consegue il citoplasma prima che la cellula passi allo strato superiore, dove verosimilmente costituisce un elemento morto. Ma la sostanza che fu riconosciuta come quella la quale conferisce allo *Stratum granulosum* quel carattere che ad esso meritò tale qualifica e che fu chiamata cheratojalina, è una sostanza basofila che se non è più cromatina, dalla cromatina deriva.

Passiamo ora a quello strato della mucosa che io chiamai *semicorneum* (sovrapposto allo *Str. granulosum*). Questa denominazione urtò la suscettibilità di Kollmann e Papin, i quali sostengono che si tratta di un *vero strato corneo*. Dapprima essi dicono: « *Arcangeli décrit des noyaux plus ou moins altérés dans les cellules de la couche cornée supérieure. En fait, il n'existe pas de noyaux; mais les grosses inclusions irrégulières que nous avons vues dans la couche cornée inférieure, et dont il est impossible de dire si elles dérivent du noyau ou des grains de kératohyaline, passent souvent mais non régulièrement dans les cellules cornées sans changer de caractères morphologiques, mais en devenant encore plus acidophiles. Nous pensons que ce sont ces inclusions qu'Arcangeli interprète comme des noyaux* ». Eppoi nelle conclusioni: « *Mais Arcangeli a cru trouver des noyaux dans la cellule cornée de l'oesophage du Co baye. Or il n'en est rien, ces noyaux n'existent pas et c'est ce qui l'a trompé* ».

Io domando ora al lettore se esiste della coerenza fra i due passi surriportati degli Autori. Intanto io insisto su quanto già dissi: « *Von den Kernen sind noch Spuren vorhanden in Gestalt von ganz kleinen, durch saure Farbstoffe diffus gefärbten Körperchen. Dass diese letzteren in Wirklichkeit abgestorbene, zerfallene Kerne darstellen, lässt sich leicht aus der Doppelteilung erkennen, die sie öfters zeigen, welche Erscheinung sie mit den Kernkomplexen in der darunterliegenden Schicht teilen. Andere Male sind die Kerne, besonders in der dem Stratum granulosum anliegenden Schicht, stark verkleinert, hell, mit sehr dünnen Konturen und enthalten ein oder mehrere Kernkörperchen. Es handelt sich da wahrscheinlich um weniger entwickelte Stadien einer Kernzersetzung* ». « Non mi resta quindi che consigliare gli Autori ad osservare meglio. La osservazione di quanto ho riferito può essere facilitata dall'effettuare sezioni (di materiale bene fissato), dello strato in parola, tangenziali alla mucosa.

Io feci notare che lo strato da me chiamato *semicorneo* con il metodo di Ranvier « *in seiner ganzen Dicke die rote Farbe aufnimmt, nur vielleicht etwas schwächer, ganz wie das Stratum intermedium der Epidermis. Nicht nur diese Reaktion, die ich für typisch ansehe, sondern alle anderen Doppelfärbungen weisen auf eine enge strukturelle und chemische Verwandtschaft zwischen dem Stratum semicorneum und dem Stratum intermedium hin* ». Possono negare i signori Kollmann e Papin quanto sopra? No.

Ma, Essi dicono: « *La cellule du stratum intermedium est un élément encore vivant, encore capable d'évolution. Il n'en est nullement ainsi de la cellule cornée de l'oesophage; comment croire que cet élément dépourvu de noyau, renformant un contenu complètement dégénéré, au point que ses albuminoïdes sont partiellement transformés en albumoses (chez la Boeuf) pourraient être capable d'une évolution plus complète? Ce sont bien de cellules mortes dont l'état définitif est acquis* ». Intanto io osservo che se gli Autori vogliono considerare la cellula dello *Stratum intermedium* come vivente, si tratta di un concetto personale ed io non ho che dire. Ricordo però che allora si potrebbe considerare come vivente anche la cellula cornea dell'esofago, perchè non è vero che sia sprovvista di nucleo (per quanto degenerato); inoltre gli Autori hanno detto che nel Bove la cellula cornea presenta i suoi albuminoidi parzialmente

trasformati in albumosi, ma non hanno dimostrato che ciò si verifici nella Cavia. Ma nel Bove essi trovano nella cellula cornea un nucleo degenerato. E allora? Io poi non ho mai detto che la cellula cornea dell'esofago è capace di una evoluzione più completa. » *Il nous est donc impossible d'admettre les conclusions d'Arcangeli : les épithéliums cornés oesophagiens ne sont pas des « épidermes » qui se desquameraient prématurément* ». Ma anche questo io non ho mai pensato nè detto.

Io potrei citare, ma non lo faccio per brevità, un lungo passo del mio lavoro (*In Bezug auf die Struktur besteht der Unterschied ecc.*, pag. 312), nel quale io ho messo in rilievo le differenze strutturali che esistono fra lo *Stratum semicorneum* della mucosa esofagea e lo *Stratum intermedium* della pelle, la quale cosa peraltro non mi ha impedito di affermare che nell'esofago della cavia non abbiamo a che fare con un vero strato corneo, ma con uno strato che presso a poco, e fisicamente e chimicamente, corrisponde allo *Stratum intermedium* della pelle dello stesso animale. « *In dieser Schicht ist der Verhornungsprozess im Zustande stehen geblieben, welchen die Epidermiszellen im Stratum intermedium zu durchgehen haben. Gerade weil dieses letztere einen vorübergehenden Zustand darstellt, kann das Stratum semicorneum als das Endstadium der Entwicklung der Epithelien der Speiseröhre betrachtet werden* ». E mi pare di essere stato chiaro.

Ma che io abbia avuto ragione nel considerare lo strato in parola non come veramente corneo, e che quindi sia giusta la mia denominazione di *semicorneum*, viene proprio (senza dirlo) ad essere confermato da uno degli Autori in un lavoro successivo. Kollmann e Papin dissero: « *Arcangeli a raison, en un sens, quand il affirme que la cellule cornée de l'oesophage est moins kératinisée que celle de la peau; sans doute encore, dans l'un et l'autre cas, seule la membrane est kératinisée. Nous ajouterions même que chez l'un comme chez l'autre élément on ne trouve que de la kératine A.* » Va bene. Ma in seguito Kollmann ⁽¹⁾ riferisce che in tutti gli epitelî pavimentosi si trova la cheratina A di (Unna). Dunque questa non è caratteristica

(1) KOLLMANN MAX. — *Sur la généralité de la presence de la kératine dans les épithéliums pavimenteux stratifiés*, in: *Compt. Rend. Soc. Biol. Tome LXXXI 1918*, pag. 963-964.

del tessuto corneo. Allo strato corneo vero infatti, contemporaneamente alla cheratina A, spetta come sostanza caratteristica, secondo le ricerche di Unna, la cheratina B. Ciò fu confermato ultimamente dalle belle ricerche di Martinotti (1), il quale conclude che nello strato corneo le cellule A (di Unna) sono elementi eleidinici con cheratina A e quelle H (di Unna) sono elementi cheratinici propri, nei quali, oltre la cheratina A, si trova la cheratina B a caratterizzare lo strato corneo (2).

Del resto io non ho mai sostenuto che la cheratinizzazione di una mucosa possa essere eguale a quella della pelle, e ciò non si può argomentare dal fatto che io ho detto che lo « *Stratum semicorneum* rappresenta lo stato definitivo, ultimo della evoluzione cui vanno soggetti gli elementi dell'epitelio esofageo ». Anzi in ciò si sottintende, per chi vuole capire, che in una cellula la quale non è capace di evolvere verso la completa corneificazione debbono entrare in giuoco, nella sua evoluzione, fattori chimicofisici diversi da quella nella quale la corneificazione non si compie.

« *Arcangeli a approaché de près la vérité* », sentenziarono così Kollmann e Papin. Ed io ringrazio, per me è troppo. Ai suddetti Signori lascio il merito di essere « *en possession de la vérité* ».

Per finire dirò che se agli stessi Autori sfuggì una seconda mia nota (3), non faccio loro carico. Tanto più che due Italiani non mi hanno onorato di citazione dei miei lavori nei loro: il Martinotti (vedi lavoro citato e precedenti) ed il Cutore (4). Al primo può darsi che le mie ricerche siano sfuggite, anche perchè l'Autore non cita Kollmann e Papin. Al secondo, che invece cita il lavoro di questi ultimi (precedente a quello

(1) MARTINOTTI L. — *Ricerche sul processo di formazione della cheratina nella cute umana normale* in: Arch. Ital. Anat. ed Embr. Vol. XVII, 1919, pag. 103-129, Tav. XV-XVI.

(2) Io credo che questa conclusione si possa applicare anche alla epidermide della cavia.

(3) ARCANGELI, A. — *Osservazioni sulla cheratojalina* in: Atti Soc. Tosc. Sc. Nat. Proc. Verb. Vol. XVIII, n. 2, 1909, 4 pag.

(4) CUTORE, G. — *Granuli intercellulari di grassi neutri e di cheratojalina nell'epitelio di rivestimento della lingua*, in: Monit. Zool. Ital. Anno XYVII, 1916, pag. 100-111, Tav. VI.

da me citato), non doveva essere ignota almeno la mia prima nota, se tale lavoro avesse letto. Mi conforta peraltro il fatto che il Cutore ha confermato i miei reperti per ciò che riguarda la origine nucleare della cheratojalina, origine che del resto è ammessa dal Martinotti sia per la pelle ⁽¹⁾, sia per le mucose.

Marzo 1922.

R. Istituto Tecnico « C. Cattaneo » in Milano.

(1) Per la pelle, però, Martinotti (Vedi lavori precedenti, citati nell'ultimo) ammette che la cheratojalina provenga anche dal citoplasma.
